



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, 31/18, 31/405, 31/54</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/59634</p> <p>(43) 国際公開日 1999年11月25日 (25.11.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02522</p> <p>(22) 国際出願日 1999年5月14日 (14.05.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/150788 1998年5月15日 (15.05.98) JP 特願平11/58173 1999年3月5日 (05.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) わかもと製薬株式会社 (WAKAMOTO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103-8330 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 三宅謙作 (MIYAKE, Kensaku) [JP/JP] 〒462-0823 愛知県名古屋市中区東大曽根町上5丁目1070番 Aichi, (JP) 釣谷昌敏 (TSURIYA, Yoshihiro) [JP/JP] 屋ヶ田浩子 (YAGETA, Hiroko) [JP/JP] 鈴木秀一 (SUZUKI, Hidekazu) [JP/JP] 豊田好洋 (TOYODA, Yoshihiro) [JP/JP] 〒103-8330 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号 わかもと製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 中村 稔, 外 (NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: ANTI-INFLAMMATORY EYE DROPS</p> <p>(54) 発明の名称 抗炎症点眼剤</p> <p>(57) Abstract Anti-inflammatory eye drops which contain chemicals selectively inhibiting COX-2 selected from among etodolac, N-(2-(cyclohexyloxy)-4-nitrophenyl)-methanesulfonamide and meloxicam and exert an excellent anti-inflammatory effect with little corneal epithelium injury or conjunctiva injury.</p>		

(57)要約

エトドラク、N-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル)メタンスルホンアミド及びメロキシカムから選ばれるCOX-2を選択的に阻害する薬剤を含有する、角膜上皮障害あるいは結膜障害の少ない、抗炎症効果のすぐれた抗炎症点眼剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EES	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロベニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GDE	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GH	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GM	ガンビア	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	HR	クロアチア	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HU	ハンガリー		共和国	TR	トルコ
CC	中央アフリカ	ID	インドネシア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MN	モンゴル	TC	トリニダード
CH	スイス	IL	イスラエル	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IN	インド	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IT	イタリア	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NL	オランダ	YC	ユーゴスラビア
CU	キューバ	KE	ケニア	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KP	北朝鮮	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KR	韓国	PL	ポーランド		
DE	ドイツ			PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

明細書

抗炎症点眼剤

技術分野

本発明はプロスタグランディンが炎症のメディエーターである眼炎症疾患の治療剤に関するものであり、特徴的な例として白内障手術後等の前眼部眼炎症疾患の予防及び治療のための点眼剤に関するものである。

従来の技術

炎症のメディエーターであるプロスタグランディンの生合成を阻害することにより抗炎症作用を発揮する、ジクロフェナクナトリウムなどの非ステロイド性抗炎症点眼剤は、経口投与による炎症性疾患の治療以外に、局所投与においても種々の炎症性疾患に用いられている。局所投与である点眼投与でも、眼炎症性疾患、特に白内障手術後の前眼部の炎症症状および術中・術後合併症に広く使用されている。

一方、このような非ステロイド性抗炎症点眼剤の使用は、抗炎症作用は優れているが角膜上皮障害のような副作用の発生が臨床の場で1.6%程度指摘されており（わかもと製薬医薬品添付文書1996年）、副作用である角膜上皮障害の少ない非ステロイド性抗炎症点眼剤の開発が望まれている。

最近の研究の進歩は、非ステロイド性抗炎症剤の作用点としてシクロオキシゲナーゼー1（以下COX-1とする）およびシクロオキシゲナーゼー2（以下COX-2とする）の2つの酵素阻害を指摘している。COX-1は細胞の保護の役割があり、COX-2は炎症に関与する酵素であると考えられていることより、COX-2を選択的に阻害する、細胞障害が少ない抗炎症剤の開発が期待さ

れている。このような観点からの、全身投与抗炎症薬剤の副作用としての胃潰瘍の研究は詳細に研究されCOX-1およびCOX-2の役割はほぼ明確にされており、胃潰瘍の発生にはCOX-1の阻害が関与することが明らかになっている。

このように胃潰瘍については作用機序が明確になっているが、胃潰瘍と同様の作用機序が角膜上皮障害の原因であることは明確になっていない。このような角膜上皮障害と眼炎症疾患についてCOX-1およびCOX-2の役割を明確に区別できる薬剤の開発が期待される。前眼部炎症がCOX-2阻害剤で抑制されることはMasferrer, JLら (Surv Ophthalmol 41 (suppl 2):S35-S40, 1997)が述べているが、ここでは角膜上皮障害について何らの記載もされていない。三宅(臨床眼科医報51(11)190-191(1997))はCOX-2選択阻害剤の使用が角膜上皮障害を軽減することを示唆しているが、この解決のための具体的記載はない。

発明の開示

本発明者らは非ステロイド性抗炎症剤の中でCOX-2を選択的に阻害する薬剤を点眼剤として使用して、眼の前眼部炎症疾患と細胞障害性について効果を検討し本発明を完成させた。

すなわち、本発明はCOX-2選択性の高い薬物を有効成分とする抗炎症性点眼剤に関するものである。本発明者らは、in vivoでの抗炎症効果とin vitroでの細胞障害性をCOX-1およびCOX-2の選択性を有する化合物から選択して試験を試みた結果、COX-2選択性の高い薬物を有効成分とする抗炎症性点眼剤が優れた抗炎症効果及び細胞障害性の軽減を示すことを発見した。本発明は角膜上皮細胞あるいは結膜細胞のような細胞に対する障害性の軽減した抗炎症剤及び角膜上皮障害性の少ない点眼剤を提供するものである。

図面の簡単な説明

図1は、エトドラクの前房穿刺により上昇したPGE₂含量に及ぼす効果を示すグラフである。

図2は、エトドラクの前房穿刺により上昇したタンパク含量に及ぼす効果を示すグラフである。

発明を実施するための最良の形態

本発明の点眼剤に使用するCOX-2の選択性の高い非ステロイド性抗炎症性薬剤の好ましい例としては、エトドラク(1,8-diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-b]indole-1-acetic acid)、N-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル)メタンスルホンアミド(NS-398)及びメロキシカム(4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide)が挙げられる。

本発明の点眼剤は無菌製剤が望ましく、エトドラクあるいはNS-398は溶解剤としてヒマシ油、ゴマ油あるいはその他の界面活性剤を使用してもよく、軟こう剤としてもよい。

メロキシカムもまた同様にCOX-2の選択性が高い薬剤であり、上記薬剤に比較して水溶性の高いことに特徴があり、水溶性点眼剤として使用でき、軟膏剤としても使用できる。

このような炎症性疾患に使用される薬剤の好ましい濃度は、水溶性製剤であるメロキシカムは0.1%から1%の濃度で、エトドラク及びN-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル)メタンスルホンアミドのように油製剤としたときは0.5%から5%であり、それぞれ炎症モデル実験で効果を示した。

細胞障害性に関しては、角膜上皮細胞および結膜細胞においてCOX-2選択

性のある薬剤は何れも細胞障害性の少ないものであった。とくに薬剤に長く暴露したとき、角膜上皮障害性の少ないことが明白になった。

このように角膜上皮細胞あるいは結膜細胞などの細胞障害の少ない点眼剤、特に角膜上皮障害の発生を少なくした抗炎症作用を期待できるCOX-2選択的阻害剤が点眼剤として適用されるのは本発明が初めてである。

以下、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明する。

実施例 1

エトドラク	5 g
バラオキシ安息香酸プロピル	0.01 g
バラオキシ安息香酸メチル	0.05 g
ひまし油	100 mLとする

ひまし油 80 mL にエトドラク、バラオキシ安息香酸プロピルおよびバラオキシ安息香酸メチルを加えて溶解した後、ひまし油で 100 mL とし、除菌ろ過して本発明の点眼剤を得た。

実施例 2

N-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル)メタンサルホンアミド

	5 g
バラオキシ安息香酸プロピル	0.01 g
バラオキシ安息香酸メチル	0.05 g
ひまし油	100 mLとする

ひまし油 80 mL に N-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル)メタンサルホンアミド、バラオキシ安息香酸プロピルおよびバラオキシ安息香酸メチルを加えて溶解した後、ひまし油で 100 mL とし、除菌ろ過して本発明の点眼剤を得た。

実施例 3

メロキシカム	0.5 g
Tween-80	0.5 g
メチルセルロース	0.5 g
ホウ酸	0.1 g
EDTA	0.005 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
0.1 N塩酸/0.1 N水酸化ナトリウム	pH 7.2になるまで
精製水	100 mLとする

精製水 80 mL にメロキシカム、Tween-80 (Polysorbate-80)、メチルセルロース、ホウ酸、EDTA および塩化ベンザルコニウムを加えて溶解した。0.1 N塩酸または0.1 N水酸化ナトリウムでpH 7.2に調整し、精製水で100 mLとし、除菌ろ過して本発明の点眼剤を得た。

本発明の点眼剤の用法、容量は、患者の症状、年齢等により変動するが、通常1日1～6回、1回1～2滴が点眼される。

試験例 1 白色家兎前眼部炎症に対する効果

体重1.8～2.4 kgの日本白色種雄性家兎（日本医科学動物資材研究所）を各群6～7羽として用いた。

ヘパリン（武田薬品工業）250 U/kgを家兎の耳静脈内に投与後、被験物質を両眼に約60 μ L点眼した。その45分後にベノキシール点眼液（参天製薬）にて局所麻酔を施した後、27 G注射針にて前房水を全量採取した。これを一次房水とする。房水採取90分後に家兎を過量のペントバルビタールナトリウムにて麻酔死させた後、房水を再度採取した。これを二次房水とする。

採取した二次房水中のプロスタグランディン E_2 （以下 $PG E_2$ と称する）濃度及び蛋白量を測定し炎症の指標とした。 $PG E_2$ 濃度は、房水 $100\mu L$ をBond Elute C_{18} カラムにて前処理後、バイオトラック $PG E_2$ EIAシステム（アマシャム）を用いて測定した。また、蛋白量は、Bovine serum albumin（ナカライ）を標準蛋白としてLowry法にて測定した。

被験物質であるエトドラクは局方ヒマシ油に0.5%と5%濃度に溶解した。メロキシカムは生理食塩水に希釈して使用した。

図1および図2に示すように、エトドラクは前房穿刺による房水中の $PG E_2$ 含量および蛋白含量の増大を抑制した。

また、表1に示すようにメロキシカムは0.1%から1.0%の濃度の範囲で蛋白及び $PG E_2$ 量の増大を抑制し、他の薬剤に比べ顕著な効果を示した。

表1 前房穿刺により上昇したタンパク含量に及ぼすメロキシカムの効果

	コントロール	メロキシカム		
		0.1%	0.5%	1.0%
タンパク量 (mg/ml)	22.9 ± 1.0	$16.2 \pm 1.9^*$	$11.0 \pm 1.5^{***}$	$12.0 \pm 2.1^{***}$
阻害率		29.3%	52.2%	47.6%
$PG E_2$ 含量 (pg/ml)	2717.4 ± 506.8	$680.6 \pm 239.9^*$	$253.5 \pm 67.0^{***}$	$158.3 \pm 30.0^{***}$
阻害率		75.0%	90.7%	94.2%

各々の値は11～12眼の平均である。

*, **, ***: $P < 0.05, 0.01, 0.001$: Dunnett検定

試験例2 LPS惹起ぶどう膜炎に対する影響

体重 1.7 ~ 2.4 kg の日本白色種雄性家兔を各群 12 ~ 16 眼を用いた。

家兔耳介静脈より E.coli 由来のリボポリサッカライド (LPS) (055: B5 type, Sigma) を 1.25 μ g/kg 投与し、ぶどう膜炎を惹起させた。LPS 投与 4 hr 後、家兔を過量のペントバルビタール・ナトリウム (東京化成) にて麻酔死させた後、前房水を採取した。

採取した房水中の PGE₂ 濃度および蛋白量の測定は実施例 1 と同様に行った。

なお、被験物質は LPS 投与 1 hr 前に、両眼に約 60 μ L をそれぞれ点眼した。

被験物質である NS-398 は局方ヒマシ油で 0.5 % と 5.0 % 濃度に溶解または懸濁した。メロキシカムは生理食塩水で希釈して使用した。

表 2 に示すように、NS-398 は PGE₂ 量の増大を顕著に抑制した。また、表 3 に示すように、メロキシカムは 0.1 % から 1.0 % の範囲で蛋白及び PGE₂ 量の増大を顕著に抑制し、抗炎症作用に優れていることが判明した。

表 2 LPS 惹起ぶどう膜炎に対する NS-398 の効果

	コントロール	NS-398	
		0.5 %	5.0 %
PGE ₂ 含量 (pg/ml)	1336.3 \pm 380.1	455.3 \pm 118.6 [#]	542.8 \pm 79.8 [#]
阻害率		65.9 %	59.4 %

各々の値は 12 ~ 16 眼の平均である。

#, ##: P < 0.05, 0.01: Dunnett 検定

表3 LPS惹起ぶどう膜炎に対するメロキシカムの効果

	コントロール	メロキシカム		
		0.1%	0.5%	1.0%
タンパク量 (mg/ml)	24.2±0.3	16.0±1.9**	14.3±2.6**	12.2±1.8***
阻害率		33.8%	40.8%	49.4%
PGE ₂ 含量 (pg/ml)	2500.4±647.3	1102.8±139.4	780.9±189.4**	922.8±291.2**
阻害率		55.9%	68.8%	63.1%

各々の値は12眼の平均である。

,*: P<0.01, 0.001: Dunnett検定

試験例3 角膜上皮細胞および結膜細胞に対するシクロオキシゲナーゼ阻害薬の影響

使用細胞：角膜細胞はSV40不死化ヒト角膜上皮細胞株 (Araki-Sasaki et al. IOVS 36:614-621, 1995) を、結膜細胞はChangヒト結膜細胞株(ATCC CCL-20.2)を使用した。

試験方法：細胞を96穴プレートで培養し、30～50% confluentとした後、培地で段階希釈した被験物を加え、37℃で培養した。培養後、PBS (-) で洗浄し、残存した細胞数をβ-ヘキソサミニダーゼ活性で測定した。

毒性の評価法：被験物を溶解した溶媒のみで処置した群を陰性対照とし、その値を細胞生存数100%として、各被験物濃度の細胞生存率による用量相関曲線を作成し、その曲線から生存率50%の被験物濃度(EC50)を毒性値とした。

表4に示すように、COX-2の相対活性の大きなエトドラクは、インドメタ

シンあるいはジクロフェナクナトリウムのようなCOX-1、COX-2選択性の小さい化合物に比べ、角膜上皮細胞および結膜細胞に対して細胞障害性が弱かった。このことは角膜障害性の少ない非ステロイド性抗炎症剤の開発に道を開くものである。

また、表5に示すように、メロキシカムは角膜上皮細胞および結膜細胞に対する障害性が弱かった。

表4 角膜上皮細胞および結膜細胞に対するステロイド性抗炎症剤の影響

	角膜上皮細胞 EC50(mM)	結膜細胞 EC50(mM)
ジクロフェナクナトリウム	0.30	0.13
インドメタシン	0.57	0.37
エトドラク	1.00	0.80

被験薬物の暴露時間 24hr

表5 角膜上皮細胞および結膜細胞に対するステロイド性抗炎症剤の影響

	角膜上皮細胞 EC50(mM)		結膜細胞 EC50(mM)	
被験薬物の暴露時間	24hr	48hr	24hr	48hr
メロキシカム	1.0<	0.84	0.97	0.38
ジクロフェナクナトリウム	0.63	0.23	0.23	0.22

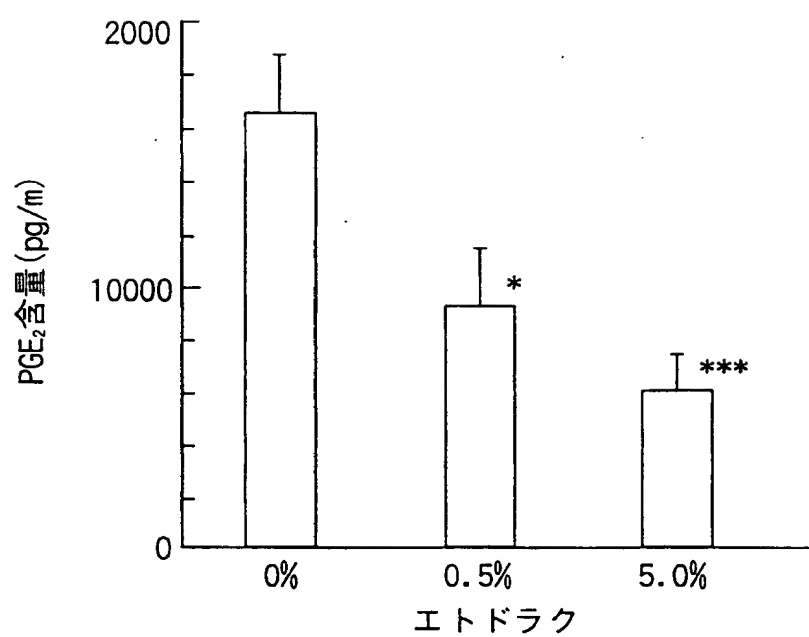
産業上の利用可能性

本発明のCOX-2を選択的に阻害する薬剤は、点眼剤として角膜障害性の少ない眼炎症性疾患の治療に顕著な効果を示す。特にメロキシカムは結膜細胞に比べ、角膜上皮細胞に長時間暴露した場合にも優れた効果を示す。

請求の範囲

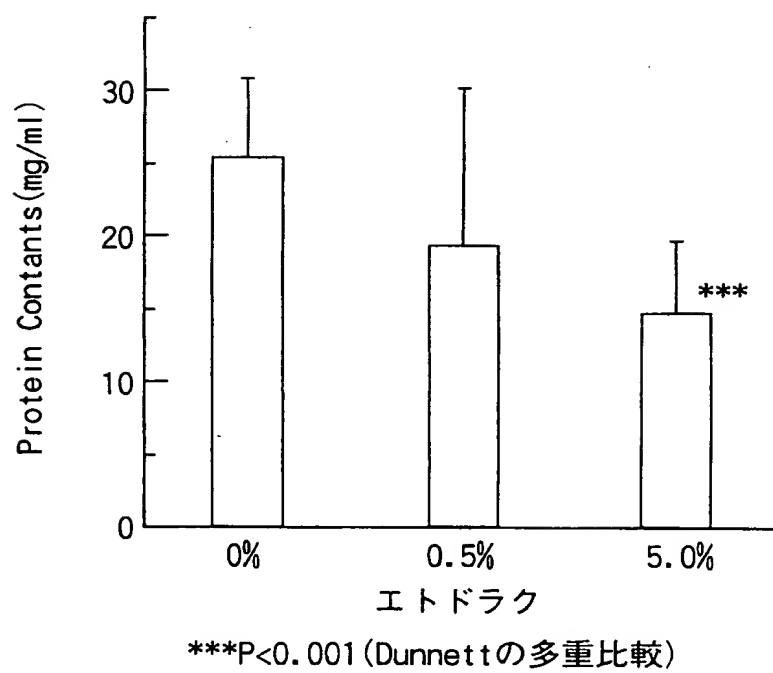
1. シクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害する薬剤を有効成分とする、眼炎症性疾患を治療する点眼剤。
2. シクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害する薬剤がエトドラクである、請求項1記載の点眼剤。
3. エトドラクの濃度が0.5～5%である請求項2記載の点眼剤。
4. シクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害する薬剤がN-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル)メタンスルホンアミドである、請求項1記載の点眼剤。
5. N-(2-(シクロヘキシルオキシ)-4-ニトロフェニル)メタンスルホンアミドの濃度が0.5～5%である請求項4記載の点眼剤。
6. シクロオキシゲナーゼ-2を選択的に阻害する薬剤がメロキシカムである、請求項1記載の点眼剤。
7. メロキシカムの濃度が0.1～1%である請求項6記載の点眼剤。

FIG. 1



*P<0.05, ***P<0.001 (Dunnettの多重比較)

FIG. 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ A61K45/00, A61K31/18, A61K405, A61K31/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K45/00, A61K31/18, A61K405, A61K31/54

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MASFERRER J. L., et al., "Cyclooxygenase-2 inhibitors: a new approach to the therapy of ocular inflammation." SURVEY OF OPHTHALMOLOGY, 1997, Vol. 41, Suppl. 2 S35-40 & Database Medline on STN, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.97298858	1-7
Y	WO, 95/18604, A1 (Ciba-Geigy A.-G.), 13 July, 1995 (13. 07. 95) whole document, (No family)	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
9 August, 1999 (09. 08. 99)

Date of mailing of the international search report
17 August, 1999 (17. 08. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A61K45/00, A61K31/18, A61K405, A61K31/54		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁸ A61K45/00, A61K31/18, A61K405, A61K31/54		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAPLUS (STN), MEDLINE (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	MASFERRER J. L., et al., 'Cyclooxygenase-2 inhibitors: a new approach to the therapy of ocular inflammation,' SURVEY OF OPHTHALMOLOGY, 1997, Vol.41, Suppl.2 S35-40 & Database Medline on STN, US National Library of Medicine, (Bethesda, MD, USA), No.97298858	1-7
Y	WO, 95/18604, A1 (Ciba-Geigy A.-G.) 13.7月.1995 (13.07.95) whole document, (No family)	1-7
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー		
「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの		
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの		
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)		
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献		
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの		
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの		
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの		
「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	09.08.99	国際調査報告の発送日 17.08.99
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 森井 隆信	4 C 9455
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		